



Hemofília a iné vrodené krvácavé ochorenia v čase pandémie COVID-19

Úvod

V posledných mesiacoch ovládol náš život dosiaľ nepoznaný vírus, ktorý sa šíri nesmiernou rýchlosťou po celom svete. Nový koronavírus označovaný ako SARS-CoV-2 spôsobil celosvetovú pandémiu veľmi nebezpečného ochorenia horných dýchacích ciest.

Aj v minulosti boli vírusy veľkými nepriateľmi hemofilikov, keďže ich prenos krvnými prípravkami, ktoré boli primárne určené na liečbu, spôsoboval závažné vírusové infekcie (hepatitída, HIV). Už takmer 30 rokov však používame bezpečné, vírusovo inaktivované koncentráty koagulačných faktorov vyrobených z plazmy a v poslednom desaťročí už aj rekombinantné faktory VIII a IX, ktoré neohrozujú pacientov týmito vírusovými ochoreniami [1].

V súčasnosti naopak predstavujú vírusy súčasť najnovšieho pokroku v liečbe hemofílie a to génovej terapie. Pri tejto liečbe niektoré vhodné vírusy, zbavené svojej infekčnosti po vpravení do tela hemofilika prenesú genetickú informáciu pre tvorbu koagulačného faktora VIII alebo IX. Génová terapia podľa výsledkov najnovších klinických štúdií dokáže zabezpečiť tvorbu koagulačných faktorov VIII a IX v množstve dostatočnom pre úpravu krvnej zrážanlivosti [1].

Národné hemofilické centrum vydáva stanovisko k infekcii COVID-19 u pacientov s hemofiliou a vrodenými krvácavými chorobami a základné princípy liečby týchto pacientov v čase pandémie, ktoré sú v súlade s odporučeniami pracovnej skupiny Svetovej hemofilickej federácie (WFH) [2], Európskeho hemofilického konzorcia (EHC) [3] a Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) [4]

Vírusové ochorenie COVID-19

Nový koronavírus SARS-CoV-2 spôsobuje chorobu „COVID-19“, ktorej označenie je skratkou z názvu „Coronavirus Disease 2019“. Vírus sa šíri kvapôčkovou infekciou. Vírus sa šíri z človeka na človeka pri úzkom kontakte kvapôčkovou infekciou a dotykom s povrchmi alebo predmetmi kontaminovanými kvapôčkami a následným dotykom s očami, nosom alebo ústami [5]. Spôsobuje veľmi vážny zápal dýchacích ciest s vysokou úmrtnosťou najmä u oslabených a starších jedincov. Infekcia sa prejaví po inkubačnej dobe 3- 5 dní, prípadne až do 14 dní, pričom najbežnejšími príznakmi sú zvýšená teplota, horúčka, kašeľ, úporné bolesti hlavy a pocit nedostatočnosti vzduchu. Klinický priebeh dosahuje vrchol v druhom týždni choroby. U niektorých ľudí má choroba ľahší alebo dokonca aj bezpríznakový priebeh (u detí a mladých ľudí), ale u mnohých, najmä starších jedincov spôsobuje ťažký zápal pľúc [5,6] .

Aké je riziko infekcie COVID-19 u pacientov s hemofíliou a inými vrodenými krvácavými chorobami ?

Hemofília a iné vrodené krvácavé ochorenia samy osebe nepredstavujú riziko pre získanie alebo ťažší priebeh choroby COVIDS-19 oproti bežnej populácii. Infekciu novým koronavírusom môže získať každý, kto príde do úzkeho nechráneného kontaktu s infikovanou osobou, či už s rozvinutými príznakmi choroby alebo aj v období pred vypuknutím prvých prejavov choroby.

Rizikovými skupinami pre ťažký priebeh choroby sú však starší jedinci nad 60 rokov a osoby, ktoré trpia aj inými chorobami, ako sú ochorenia srdca, vysoký tlak, ochorenia pľúc, cukrovka, riziko zvyšuje aj obezita, znížená imunita ale aj liečba, ktorá znižuje obranyschopnosť (imunosupresia).

Existuje riziko infekcie COVID-19 pri liečbe koncentrátmi koagulačných faktorov ?

SARS-CoV-2 je respiračný vírus, ktorý primárne postihuje dýchacie cesty a šíri sa kvapôčkovou infekciou. Doteraz neexistuje dôkaz, že by sa respiračné vírusy, vrátane vírusu chrípky alebo koronavírusy prenášali krvou alebo krvnými prípravkami ako sú plazma alebo z plazmy vyrobené produkty [7].

Okrem toho SARS-CoV-2 je vírus veľkej veľkosti (priemer približne 120 nm) a je obalený lipidovým obalom. Vďaka týmto vlastnostiam je vysoko citlivý na vírus-inaktivačné metódy, ktoré sa používajú pri výrobe koncentrátov koagulačných faktorov z plazmy (solvent/ detergentná metóda, tepelné metódy, pasterizácia, nanofiltrácia a ďalšie). Účinnosť týchto metód bola potvrdená na iných modelových vírusoch obalených lipidmi, ktoré sú celkom podobné novému koronavírusu 2019.

Ani rekombinantné koagulačné faktory nepredstavujú žiadne riziko prenosu koronavírusu pri ich používaní.

Aké sú opatrenia na prevenciu infekcie COVID-19 u pacientov s hemofíliou a inými vrodenými krvácavými chorobami ?

Infekcia COVID-19 si vyžiadala nesmierne prísne epidemiologické opatrenia, ktorých cieľom je spomaliť a znížiť jej šírenie v populácii. Tieto opatrenia sú pre hemofilikov rovnaké ako pre bežnú populáciu a sú zakotvené v odporučeníach Ministerstva zdravotníctva SR, Hlavného hygienika SR [8] a v Uznesení vlády Slovenskej republiky, ktorá vyhlásila núdzový stav [9].

Pre prevenciu infekcie koronavírusom platia nasledovné zásady:

- 1) Zdržiavať sa v domácom prostredí a vyhýbať sa kontaktom s inými ľuďmi až do odvolania.
- 2) Mimo domáceho prostredia platí povinnosť nosiť ochranné rúška.
- 3) Hlavný dôraz treba klásť na osobnú hygienu, umývanie rúk, nedotýkať sa rukami tváre, očí, nosa a úst.
- 4) Dodržiavať karanténu v prípade kontaktu s osobou s potvrdenou infekciou alebo s osobou podozrivou z infekcie.
- 5) Udržiavať dobrý stav zdravia, zvýšený príjem vitamínov.
- 6) Pomáhať pacientom vyššieho veku so zabezpečením základných životných potrieb.

Aké sú princípy liečby jedincov s hemofíliou a ostatnými vrodenými krvácavými chorobami v čase pandémie COVID-19 ?

Takmer všetci jedinci s ťažkými formami hemofílie na Slovensku sú zaučení a trénovaní v domácej liečbe krvácaní, až 95% detí a dnes viac ako 60% dospelých pacientov s ťažkou hemofíliou využíva profylaktickú liečbu na prevenciu vzniku závažného krvácania. Tento fakt v dnešnej dobe významne uľahčuje zdravotnú starostlivosť o jedincov s krvácavými chorobami.

Liečba hemofílie a iných vrodených krvácajúcich ochorení sa riadi nasledovnými princípmi:

- 1) **U jedincov s hemofiliou na profylaktickej liečbe** štandardnými plazmatickými alebo rekombinantnými koncentrátmi FVIII a IX, alebo rekombinantnými faktormi VIII alebo IX s predĺženým biologickým polčasom nie je žiaden dôvod na zmenu liečebného režimu.
- 2) Pacienti s ťažkým alebo stredne ťažkým stupňom hemofílie, ktorí používajú **epizodickú liečbu („on demand“)** by mali mať doma pohotovostnú rezervu 1-2 dávok koncentráту FVIII.
- 3) **Pacienti s inhibítormi, ktorí sa podrobujú imunitolerančnej liečbe** musia pokračovať v liečbe v rovnakom režime ako doteraz.
- 4) **Pacienti s inhibítormi, ktorí sú na profylaxii** prípravkom FEIBA, rekombinantným FVIIa alebo emicizumabom majú pokračovať v rovnakom profylaktickom režime ako doteraz.
- 5) **Pacienti s ťažkou formou von Willebrandovej choroby alebo defektu faktora VII, ktorí sú na profylaktickej liečbe** majú pokračovať v doterajšom režime profylaxie.

Bezpečnosť prípravkov vyrobených z krvi a krvnej plazmy

- 1) Použité postupy inaktivácie a eliminácie vírusov sú dostatočné na zničenie vírusov obalených lipidmi v prípravkoch vyrobených z plazmy [10-12], preto nie je dôvod pre zmenu na iný koncentrát, pokiaľ bude zaistená dostupnosť používaných prípravkov.
- 2) U pacientov s vrodenými krvácajúcimi chorobami, ktorí sú liečení plazmou a trombocytovými koncentrátmi je potrebné uprednostňovať vírusovo inaktivované bezpečné prípravky (Octaplas, vírusovo inaktivované trombocyty) .
- 3) Súčasný spôsob zabezpečovania koncentrátov koagulačných faktorov v SR formou centrálného nákupu v tejto fáze neopodstatňuje obavy z nedostatku dodávok liekov.
- 4) Doteraz sa nezistili žiadne prerušenia dodávok, ani v produktov vyrobených z plazmy.
- 5) Darcovstvo krvi a plazmy je naďalej bezpečným procesom a potreba darcovstva plazmy je väčšia ako kedykoľvek predtým [11] .
- 6) Podpora súčasných a nábor nových darcov krvi hrá rozhodujúcu úlohu pri udržaní primeraného prísunu krvi a plazmy, ale aj derivátov vyrobených z plazmy počas pandémie [12] .

Všeobecné princípy ošetrovania pacientov s hemofiliou a vrodenými krvácajúcimi chorobami v čase pandémie

- 1) Pacienti by mali minimalizovať návštevy zdravotníckych zariadení. Uprednostňuje sa telemedicína, **telefonická / mailová konzultácia** hemofilického centra alebo lekára regionálneho HTO.
- 2) Pacienti, ktorí vyžadujú častejšie sledovanie by mali udržiavať kontakt s hemofilickým centrom.
- 3) **Hemofilické centrum a HTO** po telefonickej alebo elektronickej komunikácii **zabezpečia pacientom bezpečné vydanie adekvátneho množstva liekov na domácu liečbu a profylaxiu.**
- 4) Pri nutnosti ambulantného ošetrovania v hemofilickom centre alebo HTO sa pacienti pri vstupe do nemocnice podrobujú vstupnému vyšetreniu podľa pokynov príslušného zdravotníckeho zariadenia (meranie teploty, vyplnenie dotazníka).
- 5) **Plánované operácie** sa u jedincov s hemofiliou a vrodenými krvácajúcimi chorobami odložia.

- 6) **V prípade urgentných operácií** a operácií, ktoré neznášajú odklad sa tieto vykonávajú tak ako doteraz pod dohľadom príslušného hemofilického centra alebo pod dohľadom hematológa, ktorý konzultuje hemofilické centrum komplexnej starostlivosti.

Liečba pacientov s hemofíliou a vrodenými krvácajúcimi chorobami a s infekciou COVID-19

- 1) **Pri príznakoch infekcie horných dýchacích ciest** (teplota, kašeľ, bolesti hlavy) pacient s hemofíliou konzultuje praktického lekára, ktorý určí potrebu testovania na koronavírus (výter z nosa a nosohltanu) alebo ďalších vyšetrení.
- 2) **V prípade miernej infekcie** je vhodná izolácia a liečba v domácom ošetrovaní s aktívnym monitorovaním lekárom (telefonicky) [13].
- 3) **Pri zhoršovaní príznakov** má byť pacient rýchlo hospitalizovaný v určenom zdravotníckom zariadení [13].
- 4) **V prípade hospitalizácie** je potrebné dobré spojenie medzi nemocnicou, kde je pacient prijatý, a hemofilickým centrom, resp. hematológom HTO.
- 5) Pacienti, ktorí sú na profylaxii, budú v profylaxii pokračovať aj v čase choroby.
- 6) **Paracetamol** (acetaminofén) znižuje horúčku bez inhibície zápalovej reakcie potrebnej na boj proti koronavírusu a odporúča sa u osôb s poruchami zrážania.
- 7) Paracetamol by nemal prekročiť 60 mg/kg/deň alebo 3 g/deň, pretože pri vyšších dávkach spôsobuje poškodenie pečene. Obozretnosť je nutná u hemofilikov s hepatopatiou [2].
- 8) **Ibuprofén a iné nesteroidné protizápalové lieky** (NSAID) sú u osôb s poruchami zrážania kontraindikované, inhibujú funkciu trombocytov a zvyšujú riziko krvácania.
- 9) **Pri liečbe emicizumabom** treba v spolupráci s hematológom zabezpečiť vyšetrenie aPTT a FVIII adekvátnymi testami necitlivými na emicizumab (bovinné reagencie) a ich správnu interpretáciu.
- 10) **Pri ťažkej infekcii** pacientov s hemofíliou bude prípadné poruchy hemostázy manažovať hematológ (hyperkoagulačný stav, použitie nízkomolekulového heparínu).
- 11) **Pacienti s hemofíliou musia dostať rovnakú liečbu infekcie COVID-19 ako jedinci bežnej populácie. Hemofília nepredstavuje prekážku pre liečebné postupy využívané pri liečbe tejto ťažkej respiračnej infekcie** [2].

Prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

MUDr. Anna Kyselová, PhD.

MUDr. Denisa Jankovičová, PhD.

MUDr. Tatiana Prigancová, PhD.

Literatúra:

1. Hermans C, Weill A, Pierce F. The COVID-19 Pandemic: New Global Challenges for the Hemophilia Community. *Haemophilia* 2020. Article in Press. doi: 10.1111/hae.14001.
2. COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic caused by SARS-CoV-2: practical recommendations for people with hemophilia. <https://news.wfh.org/covid-19-coronavirus-disease-2019-pandemic-caused-by-sars-cov-2-practical-recommendations-for-hemophilia-patients/>
3. Updated EHC COVID-19 Position Statement. <https://www.ehc.eu/updated-ehc-covid-19-statement/>
4. European Centre for Disease Control (ECDC): COVID-19 : <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>.
5. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Resources. <https://www.pptaglobal.org/23-advocacy/access-to-care/1057-covid-19>.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. New Coronavirus (SARS-CoV-2) and the Safety Margins of Plasma Protein Therapies. <https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-statements/1055-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-and-plasma-protein-therapies>
8. Usmernenie hlavného hygienika Slovenskej republiky v súvislosti s ochorením COVID-19 spôsobeným koronavírusom SARS-CoV-2. 6.aktualizácia (30.03.2020). OE/791/86973/2020.
9. Uznesenie vlády slovenskej republiky č. 114 z 15. 3. 2020 v súlade s ustanovením čl. 5 ods. 1 ústavného zákona č. 227/2002 Z. Z. O bezpečnosti štátu v čase vojny, vojnoveho stavu, výnimočného stavu a núdzového stavu v znení neskorších predpisov.
10. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020. Feb 21. pii: S0887-7963(20)30014-6. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
11. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19): interim guidance. World Health Organization 2020. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO licence.
12. Busch M, LM Katz, H Shan. Webinar: Update on the COVID-19 Coronavirus Outbreak: Blood Collection and Safety Implications. ISBT Education. 03/04/20. <https://educaisbtweb.org/isbt/2020/covid-19/289245/michael.busch.louis.m.katz.26.hua.shan.webinar.update.on.the.covid-19.html?f=menu%3D8%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Alabel%3D19776>
13. Cui D, Zhang A, Liu A, Hu Q. Clinical findings in a patient with hemophilia A affected by COVID-19. 2020; doi: 10.1111/hae.14000.